

91

Int. Cl.:

C 07 D 239-72

C 07 D 239-72

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

42 p. 7/01

42 p. 3

Serial No. 217,524  
of 125  
Page: Rollins

10

11

# Offenlegungsschrift 2103 118

21

Aktenzeichen:

P 21 03 118.5

22

Anmeldetag:

23. Januar 1971

43

Offenlegungstag:

24. August 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung:

Benzosulfonylharnstoffe und Verfahren zu ihrer Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder:

Farbwerke Hoechst AG, vorm. Meister Lucius & Brüning,  
6230 Frankfurt-Höchst

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt:

Weyer, Rudi, Dr., 6230 Frankfurt-Unterliederbach;  
Weber, Helmut, Dr., 6000 Frankfurt-Schwanheim;  
Aumüller, Walter, Dr.; Muth, Karl, Dr.; 6233 Kelkheim;  
Heerdt, Ruth, Dr., 6800 Mannheim

OF 323 552 \*  
GF 1379 972 \*  
FF 2122 112 \*

US - PS 3 962 244 (transl. 711321)  
GB - PS 1 379 973

DT 2103118

2103118

FARBWERKE HOECHST AG, vormals Meister Lucius & Brüning

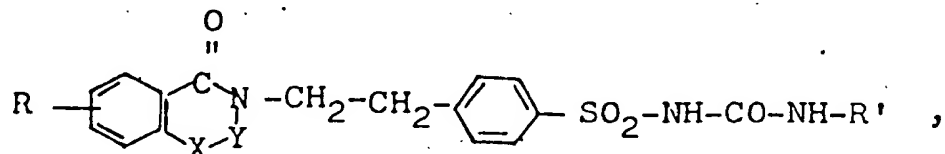
Aktenzeichen: HOE 71/F027

Datum: 22.1.1971

Dr. Li/Fo

## Benzolsulfonylharnstoffe und Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der Erfindung sind Sulfonylharnstoffe der Formel



die als Substanz oder in Form ihrer Salze blutzuckersenkende Eigenschaften besitzen und die sich durch eine starke und anhaltende Senkung des Blutzuckerspiegels auszeichnen.

In der Formel bedeuten

R Wasserstoff, Chlor, Brom, Methoxy oder Methyl,  
-X-Y- -N=CH-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -NH-CO-, -N=C-, NH-C-  
Alkyl Alkyl \ Alkyl

-NH-CH-  
|  
Alkyl, -N=N-, -O-C- , wobei "Alkyl" ein solches  
                                  "                                   mit 1 - 4 Kohlenstoff-  
                                  O                                   atomen bedeutet,

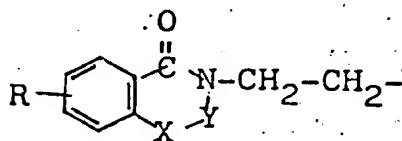
R' Alkyl mit 3 - 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 5 - 8 C-Atomen, 3-Äthyl-cyclopentyl, Methyl-cyclopentyl,

209835 / 1186

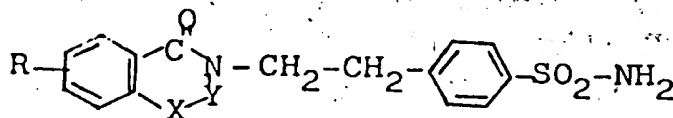
Dimethylcyclopentyl, 4-Alkyl-cyclohexyl mit 1 - 3 C-Atomen im Alkylrest, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, 4-Chlor-cyclohexyl, 4,4-Dimethylcyclohexyl, 3-Methyl-cyclopentenyl, 4-Methylcyclohexenyl, Endoalkylencyclohexyl, Endoalkylencyclohexenyl, Bicyclo(2.2.1)hept-2-en-7-yl.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Verfahren zur Herstellung dieser Sulfonylharnstoffe. Diese sind dadurch gekennzeichnet, dass man

a) mit der Gruppe



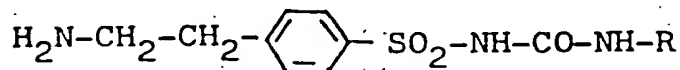
in 4-Stellung substituierte Benzolsulfonyl-isocyanate, carbaminsäureester, -thiolcarbaminsäureester, -harnstoffe, -semicarbazide oder -semicarbazone mit einem Amin  $R'-NH_2$  oder dessen Salzen umgesetzt oder Sulfonamide der Formel



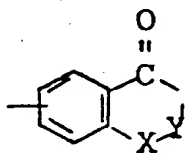
oder deren Salze mit  $R'$ -substituierten Isocyanaten, Carbaminsäureestern, Thiolcarbaminsäureestern, Carbaminsäurehalogeniden oder Harnstoffen umgesetzt,

b) entsprechend substituierte Benzolsulfonyl-isoharnstoffäther, -isoharnstoffester, -isothioharnstoffäther, -para-bansäuren oder -halogenameisensäureamidine verseift oder hydrolysiert,

- c) in entsprechend substituierten Benzolsulfonyl-thioharnstoffen das Schwefelatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt oder an entsprechend substituierte Carbodiimide Wasser anlagert,
- d) entsprechende Benzolsulfinyl- oder -sulfenylharnstoffe oxydiert,
- e) in Benzolsulfonylharnstoffen der Formel gegebenenfalls stufenweise



den Rest



einführt,

- f) entsprechend substituierte Benzolsulfonylhalogenide mit R'-substituierten Harnstoffen oder deren Alkalisalzen umgesetzt oder entsprechend substituierte Benzolsulfinsäure-halogenide oder, in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln, auch entsprechend substituierte Sulfinsäuren oder deren Alkalisalze, mit N-R'-N'-hydroxyharnstoff umgesetzt

und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls zur Salzbildung mit alkalischen Mitteln behandelt.

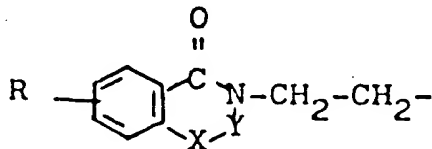
Die erwähnten Benzolsulfonyl-carbaminsäureester bzw. -thiolcarbaminsäureester können in der Alkoholkomponente einen Alkylrest oder einen Arylester oder auch einen heterocyclischen

Rest aufweisen. Da dieser Rest bei der Reaktion abgespalten wird, hat seine chemische Konstitution keinen Einfluss auf den Charakter des Endproduktes und kann deshalb in weiten Grenzen variiert werden. Das gleiche gilt für die N-R-substituierten Carbaminsäureester bzw. die entsprechenden Thiolcarbaminsäureester.

Als Carbaminsäurehalogenide eignen sich in erster Linie die Chloride.

Die als Ausgangsstoffe des Verfahrens infrage kommenden Benzolsulfonylharnstoffe können an der der Sulfonylgruppe abgewandten Seite des Harnstoffmoleküls unsubstituiert oder ein- oder insbesondere zweifach substituiert sein. Da diese Substituenten bei der Reaktion mit Aminen abgespalten werden, kann ihr Charakter in weiten Grenzen variiert werden. Neben alkyl-, aryl-, acyl- oder heterocyclisch substituierten Benzolsulfonylharnstoffen kann man auch Benzolsulfonyl-carbamoylimidazole und ähnliche Verbindungen oder Bis-benzolsulfonyl-harnstoffe, die an einem der Stickstoffatome noch einen weiteren Substituenten, z.B. Methyl, tragen können, verwenden. Man kann beispielsweise derartige Bis-(benzolsulfonyl)-harnstoffe oder auch N-Benzolsulfonyl-N'-acyl-harnstoffe mit R-substituierten Aminen behandeln und die erhaltenen Salze auf erhöhte Temperaturen, insbesondere solche oberhalb 100°C, erhitzen.

Weiterhin ist es möglich, von R'-substituierter Harnstoffen auszugehen oder von solchen R-substituierten Harnstoffen, die am freien Stickstoffatom noch ein- oder insbesondere zweifach substituiert sind, und diese mit



in 4-Stellung substituierten Benzol- sulfonamiden umzusetzen. Als solche Ausgangsstoffe kommen beispielsweise infrage N-Cyclohexyl-harnstoff, die entsprechenden N'-Acetyl, N'-Nitro, N'-Cyclohexyl, N',N'-Diphenyl-(wobei die beiden Phenylreste auch substituiert sowie direkt oder auch über ein Brückenglied wie  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-$  oder  $-\text{S}-$  miteinander verbunden sein können), N'-Methyl-N'-phenyl-, N',N'-Dicyclohexylharnstoffe sowie Cyclohexyl-carbamoyl-imidazole, -pyrazole oder -triazole sowie solche der genannten Verbindungen, die anstelle des Cyclohexyls einen anderen im Bereich der Definition für R' liegenden Substituenten tragen.

Die Hydrolyse der als Ausgangsstoffe genannten Benzol-sulfonyl-parabansäuren, -isoharnstoffäther, -isothioharnstoffäther, -isoharnstoffester oder -halogenameisensäureamidine erfolgt zweckmässig in alkalischem Medium. Isoharnstoffäther und Isoharnstoffester können auch in einem sauren Medium mit gutem Erfolg hydrolysiert werden.

Der Ersatz des Schwefelatoms in der Harnstoffgruppierung von entsprechend substituierten Benzolsulfonylthioharnstoffen durch ein Sauerstoffatom kann in bekannter Weise zum Beispiel mit Hilfe von Oxyden oder Salzen von Schwermetallen oder auch durch Anwendung von Oxydationsmitteln, wie Wasserstoffperoxyd, Natriumperoxyd, salpetriger Säure oder Permanganaten ausgeführt werden.

Die Thioharnstoffe können auch entschwefelt werden durch Behandlung mit Phosgen oder Phosphorpentachlorid. Als Zwischenstufe erhaltene Chlorameisensäureamidine bzw. Carbodiimide können durch geeignete Maßnahmen wie Verseifen oder Anlagerung von Wasser in die Benzolsulfonylharnstoffe überführt werden.

Die Ausführungsformen des Verfahrens gemäss der Erfindung können im allgemeinen hinsichtlich der Reaktionsbedingungen weitgehend variiert und den jeweiligen Verhältnissen angepasst werden. Beispielsweise können die Umsetzungen in Abwesenheit oder Anwesenheit von Lösungsmitteln, bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden.

Je nach dem Charakter der Ausgangsstoffe kann das eine oder andere der beschriebenen Verfahren in einzelnen Fällen einen gewünschten individuellen Benzolsulfonylharnstoff nur in geringen Ausbeuten liefern oder zu dessen Synthese nicht geeignet sein. In solchen verhältnismässig selten auftretenden Fällen macht es dem Fachmann keine Schwierigkeiten, das gewünschte Produkt auf einem anderen der beschriebenen Verfahrenswege zu synthetisieren.

Die blutzuckersenkende Wirkung der beschriebenen Benzolsulfonylharnstoffe kann dadurch festgestellt werden, dass man sie in Form der Natriumsalze in Dosen von 10 mg/kg an normal ernährte Kaninchen verfüttert und den Blutzuckerwert nach der bekannten Methode von Hagedorn-Jensen oder mit einem Autoanalyser über eine längere Zeitdauer ermittelt.

---

Die beschriebenen Benzolsulfonylharnstoffe sollen vorzugsweise zur Herstellung von oral verabreichbaren Präparaten mit blutzuckersenkender Wirksamkeit zur Behandlung des Diabetes mellitus dienen und können als solche oder in Form ihrer Salze bzw. in Gegenwart von Stoffen, die zu einer Salzbildung führen, appliziert werden. Zur Salzbildung können beispielsweise alkalische Mittel wie Alkali- oder Erdalkalihydroxyde, -carbonate oder -bicarbonate herangezogen werden.

Als medizinische Präparate kommen vorzugsweise Tabletten in Betracht, die neben den Verfahrenserzeugnissen die üblichen Träger- und Hilfsstoffe wie Talkum, Stärke, Milchezucker, Trägant oder Magnesiumstearat enthalten.

Ein Präparat, das die beschriebenen Benzolsulfonylharnstoffe als Wirkstoff enthält, z.B. eine Tablette oder ein Pulver mit oder ohne Zusätze, ist zweckmässig in eine geeignet dosierte Form gebracht. Als Dosis ist dabei eine solche zu wählen, die der Wirksamkeit des verwendeten Benzolsulfonylharnstoffes und dem gewünschten Effekt angepasst ist. Zweckmässig beträgt die Dosierung je Einheit etwa 0,5 bis 500 mg, vorzugsweise ~~2 bis 10~~ mg, jedoch können auch darüber oder darunter liegende Dosierungseinheiten verwendet werden, die gegebenenfalls vor Applikation zu teilen bzw. zu vervielfachen sind.

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der zahlreichen Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemässen Sulfonylharnstoffe verwendet werden können. Sie sollen jedoch nicht eine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen.



Beispiel 1

N-[4-(β-4-Chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl] N'-cyclohexyl-harnstoff

16,5g 4-(β-4-Chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 253-255°, hergestellt aus 4-(β-2-Amino-benzamido-äthyl)-benzolsulfonamid und Ameisensäure) werden in 200ml Aceton mit der Lösung von 2g Natriumhydroxyd in Wasser in Lösung gebracht. Hierzu tropft man unter Rühren 6,5g Cyclohexylisocyanat und rührt 2 Stunden nach. Die Lösung wird mit Wasser versetzt, filtriert und angesäuert. Man saugt den ausgefällten Niederschlag ab, fällt ihn aus 1proz. Ammoniak um und kristallisiert ihn aus Äthanol-Dimethylformamid um. Der erhaltene N-[4-(β-4-Chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl] N'-cyclohexyl-harnstoff schmilzt bei 227-229°.

In analoger Weise erhält man den

N-[4-(β-4-Chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 184-186° (aus Wasser-Äthanol)

N-[4-(β-4-Chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-butylharnstoff vom Schmp. 221-223° (aus Äthanol)

N-[4-(β-4-Chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-äthylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 190-192° (aus Äthanol)

In analoger Weise erhält man aus dem

4-(β-6-Chlor-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonamid vom Schmp. 248-249° den

N-[4-(β-6-Chlor-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 225-227° (aus Äthanol)

N-[4-(β-6-Chlor-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 219-221° (aus Äthanol)

N-[4-(β-6-Chlor-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-butylharnstoff vom Schmp. 237-239° (aus Äthanol-DMF)

In analoger Weise erhält man aus dem  
4-( $\beta$ -7-Methyl-4-chinazolinon-3-yl-Äthyl)-benzolsulfonamid vom  
Schmp. 258-260° den

N-[4-( $\beta$ -7-Methyl-4-chinazolinon-3-yl-Äthyl)-benzolsulfonyl]-  
N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 221-223° (aus Äthanol-DMF)

N-[4-( $\beta$ -7-Methyl-4-chinazolinon-3-yl-Äthyl)-benzolsulfonyl]-  
N'-(4-methyl-cyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 205-207° (aus Äthanol)

N-[4-( $\beta$ -7-Methyl-4-chinazolinon-3-yl-Äthyl)-benzolsulfonyl]-  
N'-(4-Äthylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 204-206° (aus Äthanol)

In analoger Weise erhält man aus dem  
4-( $\beta$ -2-Methyl-4-chinazolinon-3-yl-Äthyl)-benzolsulfonamid vom  
Schmp. 252-254° den

N-[4-( $\beta$ -2-Methyl-4-chinazolinon-3-yl-Äthyl)-benzolsulfonyl]-  
N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 253-254° (aus Äthanol-DMF)

In analoger Weise erhält man aus dem  
4-( $\beta$ -2-Äthyl-4-chinazolinon-3-yl-Äthyl)-benzolsulfonamid vom  
Schmp. 248-250° den

N-[4-( $\beta$ -2-Äthyl-4-chinazolinon-3-yl-Äthyl)-benzolsulfonyl]-  
N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 216-218° (aus Äthanol-DMF)

N-[4-( $\beta$ -2-Äthyl-4-chinazolinon-3-yl-Äthyl)-benzolsulfonyl]-  
N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 207-209° (aus  
Äthanol-DMF)

Beispiel 2

N-[4-(β-1,2-Dihydro-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff

8,3g 4-(β-1,2-Dihydro-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 219-221°, hergestellt aus 4-(β-2-Amino-benzamidoäthyl)-benzolsulfonamid und Formaldehyd) werden in 100ml Aceton, der Lösung von 1g NaOH in Wasser und 3,3g Cyclohexylisocyanat wie oben beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Der erhaltene N-[4-(β-1,2-Dihydro-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff schmilzt nach Umkristallisieren aus Wasser-Äthanol bei 186-188°.

In analoger Weise erhält man den N-[4-(β-1,2-Dihydro-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-harnstoff vom Schmp. 188-190° (aus Wasser-Äthanol)

N-[4-(β-1,2-Dihydro-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-methyl-cyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 208-210° (aus Äthanol)

In analoger Weise erhält man aus dem 4-(β-7-Methyl-1,2-dihydro-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonamid den

N-[4-(β-7-Methyl-1,2-dihydro-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 185-187° (aus Äthanol)

N-[4-(β-7-Methyl-1,2-dihydro-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 206-208° (aus Äthanol)

N-[4-(β-7-Methyl-1,2-dihydro-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-äthylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 200-202° (aus Äthanol)

In analoger Weise erhält man aus dem

4-( $\beta$ -6-Chlor-1,2-dihydro-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonamid vom Schmp. 208-209° den

N-[4-( $\beta$ -6-Chlor-1,2-dihydro-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 181-183° (aus Äthanol-DMF)

N-[4-( $\beta$ -6-Chlor-1,2-dihydro-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 190-192° (aus Äthanol)

N-[4-( $\beta$ -6-Chlor-1,2-dihydro-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-butylharnstoff vom Schmp. 182-184° (aus Äthanol)

\*\*

In analoger Weise erhält man aus dem

4-( $\beta$ -2,2-Dimethyl-1,2-dihydro-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonamid vom Schmp. 234-235° den

N-[4-( $\beta$ -2,2-Dimethyl-1,2-dihydro-4-chinazolinon-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 200-201° (aus Methanol-DMF)

Beispiel 3

N-[4-(β-2,4(1H)-Chinazolindion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-  
N'-cyclohexyl-harnstoff

8,65g 4-(β-2,4(1H)-Chinazolindion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonamid vom Schmp. 307-311°, hergestellt durch Zusammenschmelzen von 4-(β-2-Amino-benzamidoäthyl)-benzolsulfonamid und Harnstoff) werden in 100ml Aceton, 1g Natriumhydroxyd und Wasser in Lösung gebracht. Dazu tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur 3,3g Cyclohexylisocyanat, rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur nach. Anschließend verdünnt man mit Wasser, filtriert und säuert das Filtrat an. Der ausgefällte N-[4-(β-2,4(1H)-Chinazolindion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff wird aus Äthanol-DMF umkristallisiert und schmilzt bei 250°C.

In analoger Weise erhält man den

N-[4-(β-2,4(1H)-Chinazolindion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-harnstoff vom Schmp. 230° (aus Äthanol-DMF)

N-[4-(β-2,4(1H)-Chinazolindion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 245°C (aus Äthanol)

In analoger Weise erhält man aus dem

4-(β-7-Methyl-2,4(1H)-chinazolindion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonamid vom Schmp. 303-304° den

N-[4-(β-7-Methyl-2,4(1H)-chinazolindion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 313-314° (aus Äthanol-DMF)

N-[4-(β-7-Methyl-2,4(1H)-chinazolindion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 260° (aus Äthanol-DMF)

\*

N-[4-(β-6-Chlor-2,4(1H)-chinazolindion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 250° (aus Äthanol-DMF)

\*

In analoger Weise erhält man aus dem

4-(β-6-Chlor-2,4(1H)-chinazolindion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonamid vom Schmp. 307-309° den

209835/1186

N-[4-( $\beta$ -1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-  
N'-cyclohexyl-harnstoff

8,25g 4-( $\beta$ -1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-yl-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 232-234°, hergestellt aus 4-( $\beta$ -2-Aminobenzamidoäthyl)-benzolsulfonamid und salpetriger Säure) werden in 200ml Aceton mit 10g Kaliumcarbonat und 3,3g Cyclohexylisocyanat unter Rühren am Rückflußkühler gekocht. Man saugt nach Erkalten ab, löst in Wasser, filtriert und säuert das Filtrat an. Der ausgefällte N-[4-( $\beta$ -1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff schmilzt nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 213-215°.

In analoger Weise erhält man den

N-[4-( $\beta$ -1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-  
N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 212-214° (aus Äthanol)

N-[4-( $\beta$ -1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-  
N'-butyl-harnstoff vom Schmp. 211-213° (aus Äthanol)

N-[4-( $\beta$ -1,3-Benzoxazin-2,4-dion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-  
N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff

7,5g 4-( $\beta$ -1,3-Benzoxazin-2,4-dion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 266-267°) werden mit 6g gemahlener Pottasche in 250ml Aceton 3 Stunden gekocht. Anschließend gibt man 3,2g trans-4-methylcyclohexylisocyanat zu und kocht unter Rühren weitere 8 Stunden. Nach Erkalten saugt man ab, gibt den Niederschlag in Wasser und säuert an. Das abgeschiedene Produkt wird aus Methanol-DMF umkristallisiert. Der erhaltene N-[4-( $\beta$ -1,3-Benzoxazin-2,4-dion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff schmilzt bei 220-221°

In analoger Weise oder entsprechend Beispiel 1 erhält man den N-[4-( $\beta$ -1,3-Benzoxazin-2,4-dion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexylharnstoff vom Schmp. 227-228° (aus Methanol-DMF)

In analoger Weise erhält man aus dem

4-( $\beta$ -6-Methyl-1,3-benzoxazin-2,4-dion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonamid vom Schmp. 242-243° den

N-[4-( $\beta$ -6-Methyl-1,3-benzoxazin-2,4-dion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 218-220° (aus Methanol-DMF)

N-[4-( $\beta$ -6-Methyl-1,3-benzoxazin-2,4-dion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 222-223° (aus Methanol-DMF)

N-[4-( $\beta$ -6-Methyl-1,3-benzoxazin-2,4-dion-3-yl-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-harnstoff vom Schmp. 200-201° (aus Methanol-DMF)

aus dem 4-( $\beta$ -6-Chlor-1,3-benzoxazin-2,4-dion-3-yl-äthyl)-  
benzolsulfonamid vom Schmp. 259-261° den

N-[4-( $\beta$ -6-Chlor-1,3-benzoxazin-2,4-dion-3-yl-äthyl)-benzol-  
sulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 221-223°  
(aus Methanol-DMF)

N-[4-( $\beta$ -6-Chlor-1,3-benzoxazin-2,4-dion-3-yl-äthyl)-benzol-  
sulfonyl]-N'-(4-methyl-cyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 235-237°  
(aus Methanol)

aus dem 4-( $\beta$ -6-Methoxy-1,3-benzoxazin-2,4-dion-3-yl-äthyl)-  
benzolsulfonamid vom Schmp. 245-247° den

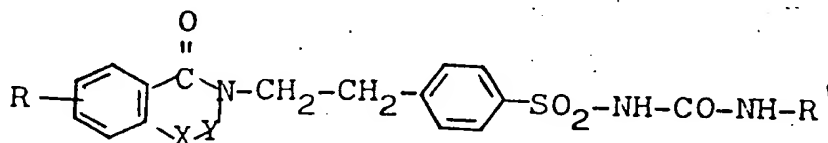
N-[4-( $\beta$ -6-Methoxy-1,3-benzoxazin-2,4-dion-3-yl-äthyl)-benzol-  
sulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 194-196°

N-[4-( $\beta$ -6-Methoxy-1,3-benzoxazin-2,4-dion-3-yl-äthyl)-benzol-  
sulfonyl]-N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 205°  
(aus Methanol-DMF)



### Patentansprüche:

1) Benzolsulfonylharnstoffe der Formel



in welcher bedeuten

R Wasserstoff, Chlor, Brom, Methoxy oder Methyl,  
-X-Y- -N=CH-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -NH-CO-, -N=C-, NH-C-  
Alkyl Alkyl Alkyl

-NH-CH-  
Alkyl, -N=N-, -O-C-  
O

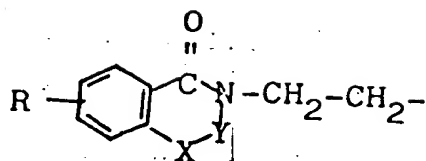
wobei "Alkyl" ein solches  
mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen  
bedeutet.

R' Alkyl mit 3 - 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 5 - 8 C-Atomen, 3-Äthyl-cyclopentyl, Methyl-cyclopentyl, Dimethylcyclopentyl, 4-Alkyl-cyclohexyl mit 1 - 3 C-Atomen im Alkylrest, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, 4-Chlor-cyclohexyl, 4,4-Dimethyl-cyclohexyl, 3-Methylcyclopentenyl, 4-Methylcyclohexenyl, Endoalkylencyclohexyl, Endoalkylencyclohexenyl, Bicyclo(2.2.1)hept-2-en-7-yl.

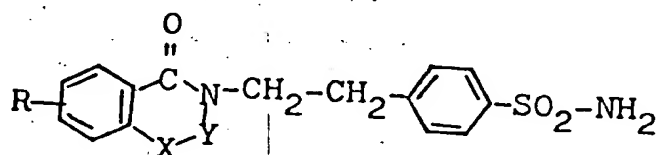
oder deren Salze..

2) Verfahren zur Herstellung von Benzolsulfonylharnstoffen, entsprechend Anspruch 1 oder deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) mit der Gruppe



in 4-Stellung substituierte Benzolsulfonyl-isocyanate, carbaminsäureester, -thiolcarbaminsäureester, -harnstoffe, -semicarbazide oder -semicarbazone mit einem Amin  $R'-NH_2$  oder dessen Salzen umgesetzt oder Sulfonamide der Formel



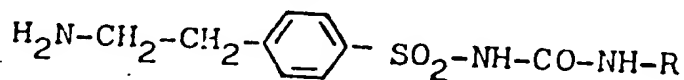
oder deren Salze mit  $R'$ -substituierten Isocyanaten, Carbaminsäureestern, Thiolcarbaminsäureestern, Carbaminsäurehalogeniden oder Harnstoffen umgesetzt,

b) entsprechend substituierte Benzolsulfonyl-isoharnstoffäther, -isoharnstoffester, -isothioharnstoffäther, -parabansäuren oder -halogenameisensäureamidine verseift oder hydrolysiert,

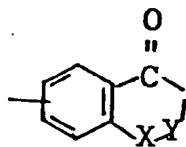
c) in entsprechend substituierten Benzolsulfonylthioharnstoffen das Schwefelatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt oder an entsprechend substituierte Carbodiimide Wasser anlagert,

d) entsprechende Benzolsulfinyl- oder -sulfenyl-harnstoffe oxydiert,

e) in Benzolsulfonylharnstoffen der Formel



gegebenenfalls stufenweise  
den Rest



einführt,

f) entsprechend substituierte Benzolsulfonylhalogenide mit R'-substituierten Harnstoffen oder deren Alkalisalzen umgesetzt oder entsprechend substituierte Benzolsulfinsäure-halogenide oder, in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln, auch entsprechend substituierte Sulfinsäuren oder deren Alkalisalze, mit N-R'-N-hydroxyharnstoff umgesetzt und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls zur Salzbildung mit alkalischen Mitteln behandelt.

- 3) Verfahren zur Herstellung von blutzuckersenkend wirksamen zur oralen Behandlung von Diabetes mellitus geeigneten pharmazeutischen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, dass Benzolsulfonylharnstoffe der in Anspruch 1 wiedergegebenen Formel oder deren nichttoxische Salze, gegebenenfalls in Mischung mit pharmazeutisch üblichen Trägerstoffen in eine pharmazeutisch geeignete Verabreichungsform gebracht werden.
- 4) Blutzuckersenkend wirksame, zur oralen Behandlung des Diabetes mellitus geeignete pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem im Anspruch 1 definierten Benzolsulfonylharnstoff oder dessen Salz.
- 5) Verfahren zur Senkung des Blutzuckerspiegels bei der Behandlung von Diabetes mellitus, dadurch gekennzeichnet, dass man dem Patienten eine wirksame Menge eines in Anspruch 1 definierten Benzolsulfonylharnstoffes oder dessen Salz oral verabreicht.